

(19) KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

## KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: 100306736 B1  
(43)Date of publication of application: 13.08.2001

(21)Application number: 1019970018499  
(22)Date of filing: 13.05.1997

(71)Applicant: KYOUNG JOO PHARMA CO., LTD.  
(72)Inventor: CHI, SANG CHEOL

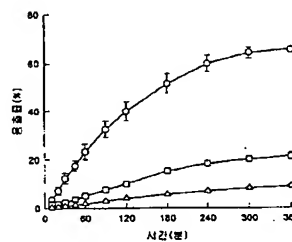
(51)Int. Cl A61K 9/107

(54) SELF-MICROEMULSION FORMULA OF BIPHENYL DIMETHYL DICARBOXYLATE(DDB)

(57) Abstract:

PURPOSE: Provided are a self-microemulsion formula of biphenyl dimethyl dicarboxylate(DDB) having improved dissolution, and its manufacturing method.

CONSTITUTION: A self-microemulsion formula of biphenyl dimethyl dicarboxylate(DDB) is characterized by containing 0.1-5 wt.% of DDB, 5-30 wt.% of triacetin, and 65-94.9 wt.% of a carrier such as a surfactant and a cosurfactant. It is manufactured by dissolving 0.1-5 wt.% of DDB in a mixed solution of 5-30 wt.% of triacetin and 65-94.9 wt.% of a surfactant and a cosurfactant.



&copy; KIPO 2003

## Legal Status

Date of request for an examination (19990201)  
Final disposal of an application (registration)  
Date of final disposal of an application (20010726)  
Patent registration number (1003067360000)  
Date of registration (20010813)

**BEST AVAILABLE COPY**

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. A61K 9/107	(11) 공개번호 (43) 공개일자	특1998-083257 1998년12월05일
(21) 출원번호	특1997-018499	
(22) 출원일자	1997년05월13일	
(71) 출원인	지상철 대한민국 경기도 안산시 본오 3동 879-15 태영아파트 205동 302호	
(72) 발명자	지상철 대한민국 경기도 안산시 본오 3동 879-15 태영아파트 205동 302호	
(74) 대리인	서종완	
(77) 심사청구	없음	
(54) 출원명	비페닐디메틸디카르복실레이트(ODB)의 셀프 마이크로에멀전 제제	

#### 요약

본 발명은 비페닐디메틸디카르복실레이트(ODB)의 셀프 마이크로에멀전 제제 및 그 제조방법에 관한 것이다.

본 발명의 제제는 비페닐디메틸디카르복실레이트 0.1-5 중량%, 트리아세틴 5-50 중량%, 담체로서 통상의 계면활성제 및 보조계면활성제 45~94.9 중량%를 함유한다.

본 발명의 제제는 비페닐디메틸디카르복실레이트 0.1-5 중량%를 트리아세틴 5-50 중량%, 계면활성제 및 보조계면활성제 45~94.9 중량%의 혼합액에 용해시키으로써 제조된다.

본 발명의 셀프 마이크로에멀전 제제는 연질캡셀체에 충전되어 사용될 수 있다.

본 발명의 비페닐디메틸디카르복실레이트의 셀프 마이크로에멀전 제제는 용출률이 증가되어 생체이용률이 향상된 것이다.

#### 명세서

##### [발명의 명칭]

비페닐디메틸디카르복실레이트(ODB)의 셀프 마이크로에멀전 제제

##### [도면의 간단한 설명]

제1도는 실험에 5에 따르는 비페닐디메틸디카르복실레이트의 용출실험 결과를 나타내는 그래프이다. 이때 ○는 실시예 5의 비페닐디메틸디카르복실레이트 셀프 마이크로에멀전 제제, □는 비교예 1의 비페닐디메틸디카르복실레이트 고체분산체, △는 비페닐디메틸디카르복실레이트 분말을 각각 나타낸다.

##### [발명의 상세한 설명]

본 발명은 용출률이 향상된 비페닐디메틸디카르복실레이트의 셀프 마이크로에멀전 제제에 관한 것이다.

비페닐디메틸디카르복실레이트(biphenyl dimethyl dicarboxylate, ODB)는 오미자의 추출성분인 스킨잔드린 C의 합성 유도체로, 혈청 트랜스아미나제 특이 혈청 글루타민 피루베이트 트랜스아미나제(SGPT)를 저하시키는 기능을 가지고 있다. 이에 따라 비페닐디메틸디카르복실레이트는 바이러스에 의한 급·만성 간염, 만성 간질환 및 약물독성에 의한 간손상을 입은 환자들의 상승된 SGPT를 저하시킴으로써 이들 질환을 치료하는 매우 유용한 간질환 치료제로 알려지고 있다.

그러나 비페닐디메틸디카르복실레이트는 물에 대하여 난용성이고 용출성이 매우 저조하여 생체이용률이 약 20%로 극히 낮다는 문제점이 있다.

이와 같이 비페닐디메틸디카르복실레이트의 생체이용률을 향상시키기 위하여 비페닐디메틸디카르복실레이트를 수용성 고분자인 폴리에틸렌글리콜(PEG)로 고체분산체를 만들어 용출률을 개선하는 방법이 일본 특허공개 제60-209582호에 개시된 바 있으며, 국내에서도 이러한 제제가 시판되고 있으나, 이 방법도 비페닐디메틸디카르복실레이트의 생체이용률을 향상시키는데 한계가 있으며 폴리에틸렌글리콜의 특성상 취급이 어려운 단점이 있다.

한편, 난용성 약물의 유제(에멀전)는 일반적으로 생체이용률이 높는데, 물에 난용성인 약물이 통상 오일에는 잘 녹으므로 유제로 제조되면 위장관에서 약물의 흡수가 향상되기 때문이다. 유제는 먼저 난용성의 약물을 오일에 녹인 후 이를 물과 계면활성제와 혼합하여 제조된다. 그러나 유제는 물리적 안정성이 나쁘고 1회 복용량이 많아지는 단점이 있다.

셀프 마이크로에멀전은 유제의 이러한 단점을 해결한 제제로, 이는 오일, 계면활성제, 보조계면활성제로 이루어지며 물과 혼합하거나 경구투여 후 위장관내에서 위장액과 접촉하게 되면 즉시 마이크로에멀전을 형성하는 제제이다. 통상의 유제에서는 계면활성제가 물과 오일간의 계면장력을 충분히 낮추지 못하기 때문에 열역학적으로 불안정한 제제인 반면 마이크로에멀전은 계면활성제가 계면장력을 어느 정도 낮추면 보조계면활성제가 계면활성제 사이에 위치하여 계면장력을 더 낮추어 계면장력이 제로가 되기 때문에 열역학적으로도 안정한 제제인 특징이 있다. 마이크로에멀전용 오일의 크기가 100nm 이하로 매우 미세하여 전체 성상이 투명하여 약물의 흡수도 기존의 유제에 비하여 매우 향상된 것으로 알려져 있다. 셀프 마이크로에멀전은 제제중에 물을 함유하지 않고 오일들만으로 이루어져 있어 1회 복용량도 적어지게 되고 또한 쉽게 연질캡셀 등에 충전할 수가 있어 휴대도 용이하게 된다.

그러나 비페닐디메틸디카르복실레이트의 셀프 마이크로에멀전 제제는 그 제조가 매우 어려운데, 이는 비페닐디메틸디카르복실레이트가 아세토니트릴이나 메탄올을 제외한 대부분의 유기용매에도 잘 녹지 않기 때문이다.

이에 본 발명자들은 비페닐디메틸디카르복실레이트에 적합한 용제를 연구한 결과 트리아세틴이 비페닐디메틸디카르복실레이트의 셀프 마이크로에멀전 제제에 적합한 용해도를 나타냄을 밝혀내고 이를 이용하여 비페닐디메틸디카르복실레이트의 셀프 마이크로에멀전 제제를 개발하고자 하였다.

본 발명의 목적은 용출률이 향상되어 생체이용률이 증가된 비페닐디메틸디카르복실레이트의 셀프 마이크로에멀전 제제 및 그 제조방법을 제공하는데 있다.

본 발명의 셀프 마이크로에멀전 제제는 비페닐디메틸디카르복실레이트 0.1~5 중량%, 트리아세틴 5~50 중량%, 담체로서 통상의 계면활성제 및 보조계면활성제 45~94.9 중량%를 함유한다.

트리아세틴은 본 발명의 셀프 마이크로에멀전 제제에서 유상으로 사용되는 것이며, 그 함량은 5~50 중량%이고 바람직하게는 10~30 중량%이다.

본 발명에서 계면활성제로는 폴리소르베이트류, 지방산글리세롤에스테르, 프로필렌글리콜라우레이트, 지방산사카로오스에스테르, 폴리에틸렌글리콜글리세릴 지방산에스테르 등을 포함하는 통상의 계면활성제가 사용된다.

또한 본 발명에서 보조계면활성제로는 디에틸렌글리콜모노에칠에테르, 폴리에틸렌글리콜류, 프로필렌글리콜, 폴리옥시에틸렌피마자유 유도체, 폴리에틸렌글리콜글리세릴 지방산에스테르, 폴리글리세릴 지방산에스테르, 프로필렌글리콜라우레이트 등을 포함하는 통상의 보조계면활성제가 사용된다.

본 발명의 셀프 마이크로에멀전 제제는 비페닐디메틸디카르복실레이트를 트리아세틴, 계면활성제, 보조계면활성제의 혼합액에 용해시키므로서 제조된다.

본 발명의 셀프 마이크로에멀전 제제는 통상의 연질 캡셀 피포제를 사용하여 연질캡셀제로 제조할 수 있다.

본 발명의 셀프 마이크로에멀전 제제는 비페닐디메틸디카르복실레이트의 용출률을 현저하게 증가시킨 것으로, 이 제제를 충전하여 제조되는 연질캡셀제는 비페닐디메틸디카르복실레이트의 용출률이 증가되어 생체이용률이 향상된다. 또한 본 발명의 셀프 마이크로에멀전 제제는 고체분산체와는 달리 다량으로 또한 용이하게 제조되며, 큰 에너지도 필요없다는 장점이 있다.

본 발명을 이하의 실시예 및 실험예에 의해 더욱 상세히 설명하나, 본 발명이 이에 의해 한정되는 것은 아니다.

#### [실시예 1]

비페닐디메틸디카르복실레이트 3g

트리아세틴 30g

폴리에틸렌글리콜-8 글리세릴카프릴레이트/카프레이트 90g

디에틸렌글리콜모노에칠에테르 145g

경화피마자유폴리옥실 40 15g

폴리글리세릴-6- 디올리에이트 17g

비페닐디메틸디카르복실레이트 3g을 트리아세틴 30g, 디에틸렌글리콜모노에칠에테르 145g, 폴리에틸렌글리콜-8 글리세릴카프릴레이트/카프레이트 90g, 경화피마자유폴리옥실 40 15g 및 폴리글리세릴-6 디올리에이트 17g의 혼합액에 가하여 용해시켜 투명한 용액을 제조하고, 이 용액을 연질캡셀에 충전한다.

#### [실시예 2]

비페닐디메틸디카르복실레이트 2.25g

트리아세틴 20g

폴리소르베이트 80 90g

디에틸렌글리콜모노에칠에테르 147.75g

폴리에틸렌글리콜 400 20g

프로필렌글리콜 20g

비페닐디메틸디카르복실레이트 2.25g을 트리아세틴 20g, 폴리소르베이트 80 90g, 디에틸렌글리콜모노에칠에테르 147.75g, 폴리에틸렌글리콜 400 20g 및 프로필렌글리콜 20g의 혼합액에 가하여 용해시켜 투명한 용액을 제조한다.

#### [실시예 3]

비페닐디메틸디카르복실레이트 1.5g

**BEST AVAILABLE COPY**

트리아세틴 15g

폴리에틸렌글리콜-8 글리세릴카프릴레이트/카프레이트 85g

폴리에틸렌글리콜 400168.5g

프로필렌글리콜 15g

프로필렌글리콜라우레이트 15g

비페닐디메틸디카르복실레이트 1.5g을 트리아세틴 15g, 폴리에틸렌글리콜-8 글리세릴카프릴레이트/카프레이트 85g, 폴리에틸렌글리콜 400 168.5g, 프로필렌글리콜 15g 및 프로필렌글리콜라우레이트 15g의 혼합액에 가하여 용해시켜 투명한 용액을 제조한다.

#### [실시예 4]

비페닐디메틸디카르복실레이트 2.25g

트리아세틴 32g

프로필렌글리콜라우레이트 20g

폴리에틸렌글리콜 400145.75g

프로필렌글리콜 15g

디에틸렌글리콜모노에칠에테르 85g

비페닐디메틸디카르복실레이트 2.25g을 트리아세틴 32g, 프로필렌글리콜라우레이트 20g, 폴리에틸렌글리콜 400 145.75g, 프로필렌글리콜 15g 및 디에틸렌글리콜모노에칠에테르 85g의 혼합액에 가하여 용해시켜 투명한 용액을 제조한다.

#### [실시예 5]

비페닐디메틸디카르복실레이트 4.5g

트리아세틴 37.7g

폴리에틸렌글리콜-8 글리세릴카프릴레이트/카프레이트 93g

디에틸렌글리콜모노에칠에테르 149.8g

경화피마자유폴리옥살 40 15g

비페닐디메틸디카르복실레이트 4.5g을 트리아세틴 37.7g, 디에틸렌글리콜모노에칠에테르 149.8g, 폴리에틸렌글리콜-8 글리세릴카프릴레이트/카프레이트 93g 및 경화피마자유폴리옥살 40 15g의 혼합액에 가하여 용해시켜 투명한 용액을 제조하고, 이를 연질캡셀에 충전한다.

#### [실시예 6]

비페닐디메틸디카르복실레이트 3g

트리아세틴 75g

폴리에틸렌글리콜-32 글리세릴라우레이트 72g

프로필렌글리콜모노에칠에테르 34g

디에틸렌글리콜모노에칠에테르 93g

폴리소르베이트 80 23g

비페닐디메틸디카르복실레이트 3g을 트리아세틴 75g, 디에틸렌글리콜모노에칠에테르 93g, 폴리에틸렌글리콜-32 글리세릴라우레이트 72g, 프로필렌글리콜라우레이트 34g 및 폴리소르베이트 80 23g의 혼합액에 가하여 용해시켜 투명한 용액을 제조하고, 이 용액을 연질캡셀에 충전한다.

#### [실시예 7]

비페닐디메틸디카르복실레이트 4.5g

트리아세틴 50g

폴리에틸렌글리콜-32 글리세릴라우레이트 6g

폴리에틸렌글리콜 400 50g

프로필렌글리콜라우레이트 21g

**BEST AVAILABLE COPY**

디에칠렌글리콜모노에칠에테르 111.5g

폴리소르베이트 80 57g

비페닐디메틸디카르복실레이트 4.5g을 트리아세틴 50g, 폴리에칠렌글리콜 400 50g, 디에칠렌글리콜모노에칠에테르 111.5g, 폴리에칠렌글리콜-32 글리세릴라우레이트 6g, 프로필렌글리콜라우레이트 21g 및 폴리소르베이트 80 57g의 혼합액에 가하여 용해시켜 투명한 용액을 제조한다.

[실시에 8]

비페닐디메틸디카르복실레이트 4.5g

트리아세틴 37.7g

폴리에칠렌글리콜-32 글리세릴라우레이트 93.2g

폴리에칠렌글리콜 400 149.6g

프로필렌글리콜라우레이트 15g

비페닐디메틸디카르복실레이트 4.5g을 트리아세틴 37.7g, 폴리에칠렌글리콜 400 149.6g, 폴리에칠렌글리콜-32 글리세릴라우레이트 93.2g 및 프로필렌글리콜라우레이트 15g의 혼합액에 가하여 용해시켜 투명한 용액을 제조한다.

[비교예 1]

비페닐디메틸디카르복실레이트 10g

폴리에칠렌글리콜 6000 88g

폴리소르베이트 80 2g

폴리에칠렌글리콜 6000을 100℃로 가열하여 녹인 후 비페닐디메틸디카르복실레이트와 폴리소르베이트 80을 첨가하고 저어주면서 상온으로 냉각시키고 완전히 응고되면 80호체로 사과하여 경질캡셀 4호에 충전하였다.

[실험예:용출시험]

실시에 5에서 제조한 비페닐디메틸디카르복실레이트 셀프 마이크로에멀전 제제, 비교예 1에서 제조한 폴리에칠렌글리콜 고체분산체 및 비페닐디메틸디카르복실레이트 분말의 용출시험을 대한약전 6개정판에 수록된 제2법에 준하여 행하였다. 이때 각 시료는 비페닐디메틸디카르복실레이트 7.5mg 해당량이며, 용출 용기내에서 투석막(최대통과 분자량=12,000)을 놓고 막안의 용출액을 검액으로 채취하였다. 검액중의 비페닐디메틸디카르복실레이트는 고속액체크로마토그래피법으로 정량하였으며 실험은 3회 반복하였다.

그 결과는 제1도에 나타낸 바와 같다.

본 발명의 비페닐디메틸디카르복실레이트 셀프 마이크로에멀전 제제는 비페닐디메틸디카르복실레이트 분말보다 용출률이 약 7.2배 높으며, 일본 특허 제60-209582호에 따른 폴리에칠렌글리콜 고체분산체보다 용출률이 약 3배 높은 것으로 나타났다.

#### (57) 청구의 범위

##### 청구항 1.

비페닐디메틸디카르복실레이트 0.1~5 중량%, 트리아세틴 5~50 중량%, 담체로서 용상의 계면활성제 및 보조계면활성제 45~94.9 중량%를 함유하는 비페닐디메틸디카르복실레이트의 셀프 마이크로에멀전 제제.

##### 청구항 2.

제1항에 있어서, 계면활성제가 폴리소르베이트류, 지방산글리세롤에스테르, 프로필렌글리콜라우레이트, 지방산사카로오스에스테르 및 폴리에칠렌글리콜 글리세릴지방산에스테르 중에서 1종 또는 2종 이상이 선택되는 것임을 특징으로 하는 비페닐디메틸디카르복실레이트의 셀프 마이크로에멀전 제제.

##### 청구항 3.

제1항에 있어서, 보조계면활성제가 디에칠렌글리콜모노에칠에테르, 폴리에칠렌글리콜류, 프로필렌글리콜, 폴리옥시에틸렌피마자유 유도체, 폴리에칠렌 글리콜글리세릴지방산에스테르, 폴리글리세릴지방산에스테르 및 프로필렌글리콜라우레이트 중에서 1종 또는 2종 이상이 선택되는 것임을 특징으로 하는 비페닐디메틸디카르복실레이트의 셀프 마이크로에멀전 제제.

##### 청구항 4.

비페닐디메틸디카르복실레이트 0.1~5 중량%를 트리아세틴 5~50 중량%와 계면활성제 및 보조계면활성제 45~94.9 중량%의 혼합액에 용해시킨 것을 특징으로 하는 비페닐디메틸디카르복실레이트의 셀프 마이크로에멀전 제제의 제조방법.

##### 청구항 5.

제1항의 비페닐디메틸디카르복실레이트의 셀프 마이크로에멀전 제제를 충전한 연질캡셀제.